

Hipotermia terapéutica como efecto neuroprotector y reductor de la mortalidad neonatal: una revisión sistemática

Edward Gabriel *Uitzil Eb*, Claudia Beatriz *Ávila Pérez*, Anel Ailé *Vera Vázquez*, Esmeralda *Robledo Espinosa*, Julia Alejandra *Candila Celis*

Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Yucatán (Mérida, México)

Correspondencia: edward.uitzil93@gmail.com (Edward Gabriel Uitzil Eb)

Resumen

Objetivo principal: Determinar la efectividad de la hipotermia terapéutica (HT) como medida de neuroprotección y de reducción de la mortalidad en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI). Metodología: Enfermería Basada en Evidencia. Bases de datos consultadas: Cinahl, Cuiden, Epistemonikos, Lilacs, PubMed, Scopus, Scient Direct, Scielo, Librería Cochrane y Google Académico, traducción documental a través del DeCS, lectura crítica realizada mediante FLC 3.0 y síntesis de la evidencia de acuerdo con la escala Oxford. Resultados principales: 18 estudios comparados, encontrándose un 83% de efectividad neuroprotectora de la HT, evidenciando la importancia de su aplicación en tiempos <6 y 6-12 horas. Conclusiones principales: La HT tiene un impacto positivo en el tratamiento de la EHI de moderada a grave, mejora la neuroprotección, aumenta la función neurológica y el pronóstico del sistema nervioso, disminuye la discapacidad grave y la tasa de morbilidad neonatal.

Palabras clave: Hipotermia. Recién nacido. Hipoxia encefálica. Neuroprotección. Mortalidad perinatal.

Therapeutic hypothermia as a neuroprotective effect and to lower neonatal mortality: a systematic review

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of therapeutic hypothermia (TH) as an agent of neuroprotection and reduction of mortality in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE). Methodology: Evidence-based Nursing. Databases consulted: Cinahl, Cuiden, Epistemonikos, Lilacs, PubMed, Scopus, Scient Direct, Scielo, Cochrane Library and Google Academic, documentary translation through DeCS, critical reading performed through FLC 3.0 and evidence synthesis through of the Oxford scale. Results: 18 studies compared, finding an 83% neuroprotective effectiveness for TH, evidencing the importance of its application <6 hours and between 6-12 hours. Conclusions: TH has a positive impact in the treatment of moderate to severe HIE, improves neuroprotection, increases neurological function and nervous system prognosis, decreases the incidence of severe disability and the neonatal morbidity and mortality rate.

Keywords: Hypothermia. Newborn. Brain hypoxia. Neuroprotection. Perinatal mortality.

Introducción

La encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) es una injuria producida en el encéfalo por uno o varios eventos de asfixia en los recién nacidos con edad gestacional >35 semanas, una de las principales causas de morbilidad y discapacidad neurológica permanente; la asfixia es producida por falta de oxigenación e hipoperfusión tisular en el encéfalo, que conduce a hipoxemia, hipercapnia y acidosis metabólica.^{1,7} La mayoría de los eventos de hipoxia se presenta en la etapa fetal, aproximadamente el 5% ocurre antes del inicio de trabajo de parto, 85% durante el parto y el 10% en el periodo neonatal. A nivel mundial la EHI afecta a 10.8 por cada 1,000 nacidos vivos, con prevalencia en países subdesarrollados; el porcentaje se eleva a

44.7% en recién nacidos con peso menor de 1,500 gr con una tasa de letalidad del 50%.²

El adecuado flujo sanguíneo cerebral (FSC) proporciona suficiente oxígeno y glucosa, mismos que regulan la homeostasis y satisfacen las demandas de energía celular;^{1,7} sin embargo, existen ciertas condiciones que podrían disminuir el flujo cerebral como la temperatura corporal, la presión arterial, la presión de oxígeno arterial (PaO₂) la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂), vasodilatadores como el óxido nítrico (NO), vasoconstrictores como la adrenalina, la actividad simpática y parasimpática del sistema nervioso.⁴ Dentro de la autorregulación del FSC existe un indicador indirecto de su funcionalidad, el índice de resistencia vascular (IR din-seg-m²/cm⁵), se espera que un neonato sin repercusión hemodiná-

mica grave presente un rango entre 0.3 y 0.73 $\text{din-seg-m}^2/\text{cm}^5$; en neonatos con antecedentes de asfixia moderada o severa al nacer, un $\text{IR} < 0.55 \text{ din-seg-m}^2/\text{cm}^5$ entre las 36 y 72 horas posteriores al nacimiento se asocia a mayor deterioro neurológico.²

Uno de los factores que influye sobre la regulación del FSC es la temperatura tisular, los efectos de la disminución de la temperatura corporal cambian la tasa metabólica del tejido cerebral, mantienen la integridad celular de la función electrofisiológica y el componente basal. Los efectos de la hipotermia para mantener la oxigenación cerebral han sido utilizadas como medidas de neuroprotección contra la hipoxia severa y el daño neurológico en diferentes pacientes como los de trauma cerebral, ahogamiento, cirugías cerebrales prolongadas, entre otros.⁴ Sin embargo, en la actualidad no existe suficiente información sobre el tratamiento estandarizado de la EHI, así como medidas de neuroprotección que podrían llevarse a cabo para disminuir la mortalidad o el deterioro del desarrollo neurológico; previniendo la parálisis cerebral, déficit cerebral severo, retraso cognoscitivo y psicomotor. El presente estudio tiene como objetivo determinar la efectividad de la hipotermia terapéutica como medida de neuroprotección y reducción de la mortalidad en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-ischémica, a través de una revisión sistemática.

Material y métodos

Se realizó una investigación cuantitativa de revisión sistemática bajo el enfoque de enfermería basada en evidencia, en un periodo del 15 de septiembre de 2021 al 15 de marzo de 2022. Para guiar la búsqueda se planteó una pregunta PIO que permitió establecer los términos de la búsqueda. La pregunta planteada fue: ¿Es efectiva la hipotermia terapéutica como efecto neuroprotector y reductor de la mortalidad en los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-ischémica?

Las bases consultadas fueron CINAHL, CUIDEN, EPIS-TEMONIKOS, LILACS, PUBMED, SCOPUS, SCIENT DIRECT, SCIELO, LIBRERÍA COCHRANE, y GOOGLE ACADÉMICO; para mejorar las cadenas de búsqueda que permitieron la recuperación efectiva de las evidencias se utilizó la herramienta Sci-Hub⁵ y el Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS)⁶ (tabla 1), con los términos generados y el operador booleano AND, se conformaron las siguientes cadenas: “Hypoxic ischemic encephalopathy AND therapeutic hypothermia”, “Hypothermia AND Newborns”, “Hypothermia therapy AND hypoxia” y “Neuroprotección AND hipotermia”. De igual manera se utilizaron términos libres: “Hypothermia therapy”, “Encefalopatía hipóxico isquémica” y “Terapia hipotérmica selectiva”. Para la selección inicial de los artículos, fue necesario realizar la lectura del título, el resumen y las características de los estudios incluidos.

El protocolo de revisión sistemática estuvo conformado por investigaciones científicas, que cumplieron con los siguientes criterios: estudios realizados en seres humanos, con antigüedad

menor a 10 años, estudios experimentales con diseños de revisión sistemática, metaanálisis, ensayos aleatorios controlados y de cohorte, en idiomas inglés, español y portugués.

Tabla 1. Traducción al lenguaje documental

Idioma	Elementos de pregunta estructurada		
	Paciente/ problema	Intervención	Outcomes- Resultados
Español	Recién Nacido Hipoxia Encefálica Isquemia Encefálica	Hipotermia Hipotermia Inducida	Neuroprotección Mortalidad perinatal
Inglés	Infant, Newborn Hypoxia, Brain Brain Ischemia	Hypothermia Hypothermia, Induced	Neuroprotection Perinatal mortality
Portugués	Recém-Nascido Hipóxia Encefálica Isquemia Encefálica	Hipotermia Hipotermia Induzida	Neuroproteção Mortalidade perinatal

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados obtenidos del Descriptor en Ciencias de la Salud (DeCS).⁶

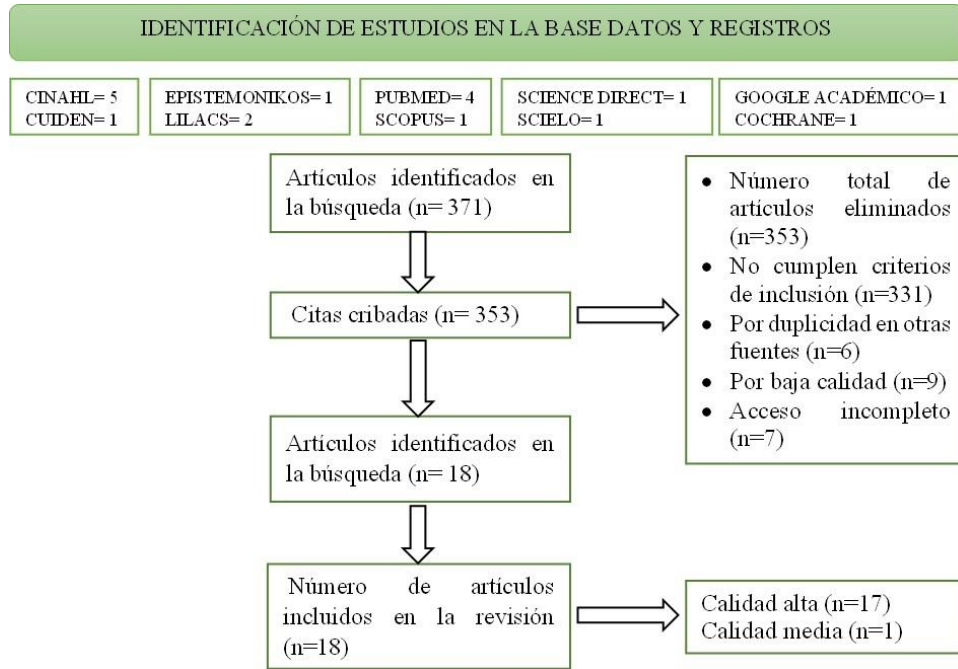
Se excluyeron artículos de pago o a los que no se tuvo acceso al texto completo, aquellos cuyo diseño son descriptivos transversales, estudios que por su calidad no cumplieron con los criterios de elegibilidad y artículos cuyo enfoque fue diferente a nuestro estudio, que no cumplieran con una de las variables a estudiar (figura 1).

De acuerdo con el objetivo planteado se localizaron 371 artículos, resultado de una búsqueda efectiva en diversas fuentes de información, de los cuales se eliminaron 331 artículos no acordes al tema de investigación, 7 estudios por acceso incompleto, 6 por duplicidad y 9 archivos por diseños de baja calidad, dando como resultado 18 (100%) artículos elegibles, mismos que se sometieron a un proceso de evaluación mediante el instrumento de Ficha de Lectura Crítica 3.0⁷ y cuyos diseños son: 8 (44%) ensayos aleatorios controlados, 5 (28%) revisión sistemática, 3 (17%) metaanálisis y 2 (11%) cohorte (anexo 1).

La herramienta de sesgo que empleamos para los artículos seleccionados fue la Risk of Bias (ROBIS)⁹ (tabla 2), con lo que determinamos los siguientes sesgos: elegibilidad, identificación; selección de los estudios, recopilación de datos; evaluación del estudio, síntesis y hallazgos, con una semaforización de bajo riesgo, riesgo poco claro y alto riesgo.

Los sesgos previstos en la investigación fueron: sesgo de factor de confusión, que abordamos mediante la realización de una búsqueda de modo que pudimos lograr que sea el grupo gestacional; el sesgo de notificación: para evitarlo, realizamos una revisión minuciosa de los datos de forma que pudimos abordar los criterios de la búsqueda para el estudio; por otro lado, el sesgo de confirmación, abordado al proporcionar una estrategia que consistió en que los estudios solicitados fueran revisados como mínimo por 4 personas a la vez para evitar las inclinaciones hacia la evidencia del objetivo; por último, el sesgo de información: el abordaje correcto empleado consistió en tomar en cuenta el objetivo y el diseño de estudio para, de ese modo, obtener información más exacta.

Figura 1. Proceso de selección de la evidencia con base a la declaración PRISMA, 2020.^{8,6}



Fuente: Elaboración propia a partir de la declaración PRISMA 2020.^{8,6}

Tabla 2. Evaluación del riesgo de sesgos, ROBIS.⁹

Gane, B. 2014	+	+	+	+	Bajo riesgo
Shankaran, S. 2017	+	+	+	+	Bajo riesgo
Shankaran, S. 2014	+	+	?	+	Bajo riesgo
Laptook A. 2017	+	?	+	+	Bajo riesgo
Jia, W. 2018	+	+	+	?	Bajo riesgo
Leite, P. 2020	+	+	+	?	Bajo riesgo
Zhang, W. 2017	+	+	+	+	Bajo riesgo
Abate, B. 2021	+	+	+	+	Bajo riesgo
Maccioni, A. 2020	+	+	?	+	Bajo riesgo
Aker, K. 2020	+	+	+	+	Bajo riesgo
Yang, T. 2020	+	+	+	+	Bajo riesgo
Weng, B. 2021	+	+	+	+	Bajo riesgo
Lee, C. 2019	+	+	+	?	Bajo riesgo
Jacobs, S. 2013	+	+	?	+	Bajo riesgo
Silveira, R. 2015	+	+	?	?	Riesgo poco claro
Silvera, F. 2016	+	+	+	+	Bajo riesgo
Carmona, M. 2019	+	+	?	+	Bajo riesgo
Shepperd, E. 2018	+	+	+	+	Bajo riesgo
Artículos incluidos	Criterios de elegibilidad del estudio	Identificación y selección de estudios	Recopilación de datos y evaluación del estudio	Síntesis y hallazgos	Riesgo de sesgo

- Alto riesgo
 ? Riesgo poco claro
 + Bajo riesgo

Fuente: Elaboración propia a partir de la herramienta de evaluación del riesgo de sesgo ROBIS.⁹

Resultados

Los 18 artículos incluidos fueron evaluados con los niveles de evidencia y grados de recomendación de la escala OXFORD,¹⁰ obteniendo una evidencia sólida, motivo por el cual se incluyeron en esta revisión sistemática. Se anexan las conclusiones principales de cada estudio, las cuales reflejan la importancia, complicaciones y efectividad de la hipotermia terapéutica en la encefalopatía hipóxico-isquémica (Anexo 2).

De los 8 ensayos aleatorios controlados se obtuvo un total del grupo de intervención 1,087 neonatos y para el grupo control 1,040. En el 83% de los 18 artículos se encontró efectividad neuroprotectora y un 67% en reducción de la mortalidad neonatal, sin embargo, la aplicación segura requiere meses de capacitación por parte del equipo multidisciplinario, haciendo hincapié en la afectación multisistémica que conlleva la asfixia perinatal.

Se sustenta que la aplicación de la hipotermia terapéutica en ventanas de tiempo adecuadas (<6 y 6 a 12 horas) demostró efectos benéficos de neuroprotección con un inicio temprano, en una inducción no mayor a las 72 horas; tomando en cuenta que la temperatura debe encontrarse entre 33° a 34° C, con un recalentamiento lento.¹⁵ Observándose beneficios del enfriamiento sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico, y de esta manera se supera los efectos adversos a corto plazo.¹⁵

Existe evidencia en tres grandes ensayos aleatorios y dos pequeños ensayos clínicos, que la hipotermia inducida (33,5° hasta 34,5° C) cuando se inicia dentro de las seis horas posteriores al nacimiento, es beneficioso para reducir la mortalidad y el retraso del desarrollo neurológico, evaluado por la escala de Bailey a los 18 meses posteriores.²⁵

Otros estudios mostraron a la HT como una estrategia clínicamente viable para minimizar el daño cerebral y la mortalidad en recién nacidos después de la asfixia aguda que evoluciona con EHI de moderada a grave. Cabe recalcar que no todos los centros de tratamiento son candidatos para realizar la terapéutica; sugiere la evidencia una terapia guiada por un equipo servocontrolado, monitorización continua, establecer estrategias y protocolos, para mantener la función electrofisiológica de los componentes basales, reducir el estrés oxidativo, los costos de atención y estadía en la terapia.^{18,21,25}

De igual forma, el inicio temprano de la terapéutica arroja un 2% de muerte o discapacidad, en comparación a un 64% de los lactantes que no se sometieron a hipotermia; esto, tiene un gran impacto en la prevención de la parálisis cerebral con la mejora de la condición oxidativa y la lesión neuronal.¹⁴

Dando realce a la intervención, para obtener mejores resultados en la monitorización del desarrollo neurológico, el intercambio multidisciplinario en la unidad crítica contribuye significativamente a la calidad y seguridad de la atención de los RN asfíxicos, ya que son vulnerables y susceptibles a problemas de salud, principalmente porque presentan el riesgo de compromiso de órganos vitales tras la EHI.¹⁶

Discusión

De acuerdo con el análisis de los estudios encontrados en esta revisión, un porcentaje significativo refiere que la hipotermia terapéutica tiene efectividad neuroprotectora encontrándose beneficios en la reducción de la mortalidad y asegurando

un adecuado neurodesarrollo, por lo que debe ser empleada como un tratamiento estándar en la EHI.²⁴

Para fines terapéuticos, sus beneficios evitarían complicaciones mejorando el suministro de oxígeno a zonas isquémicas, reduciendo el metabolismo neuronal y los radicales libres que generan estrés oxidativo.²¹ Un ensayo aleatorio evaluó el efecto de la HT sobre el daño del ADN inducido por el estrés oxidativo. Este daño en el ADN es el resultado de un ataque directo de especies reactivas de oxígeno (ROS) que se producen en exceso durante la reperfusión post isquémica. Por lo tanto, una reducción en el daño del ADN inducido por el estrés oxidativo se asocia con un mejor resultado del desarrollo neurológico.¹¹

Por otro lado, los resultados de dos ensayos clínicos sugieren que el tratamiento de la EHI con hipotermia debe realizarse entre las primeras 6-12 horas del nacimiento, encontrándose mayores beneficios con un inicio menor a este rango; alcanzando una reducción del 76% en la muerte o discapacidad mediante un análisis bayesiano utilizado con un previo neutral.^{14, 15} Por lo tanto, comenzar la hipotermia terapéutica antes de que ocurra la falla energética secundaria podría bloquear la EHI causada por la isquemia por hipoxia y reducir el daño cerebral.²²

Estudios sugieren que existen diferencias clave en términos de eficacia entre los países de ingresos altos y medianos bajos, debido al uso de dispositivos de baja tecnología, el grado de encefalopatía, las enfermedades maternas preexistentes, el estado de desnutrición, las infecciones, así como los criterios de inclusión al tratamiento.²³ Sin embargo, muchos RN ingresan a la UCIN después de 6-12 horas del nacimiento, particularmente en hospitales de segundo nivel de zonas rurales, donde no se cuenta con instalaciones de atención crítica.^{18,20}

Entre los eventos adversos de la hipotermia reportados en dos estudios de cohorte, se destaca la presencia de hiperglucemia, alteraciones de la coagulación secundarias a la asfixia perinatal, observándose prolongación del tiempo de protrombina y alteraciones del fibrinógeno; cambios en los niveles de electrolitos séricos, siendo la hipomagnesemia la de mayor incidencia.^{19,26} Por otra parte, un metaanálisis menciona que la hipotermia disminuye la conducción intracardiaca, prolonga el intervalo QTc, enlentece el marcapaso auricular, disminuye el gasto cardíaco, aumenta el riesgo de arritmias¹⁷ y los días de hospitalización; mientras que un enfriamiento más profundo se asocia a mayor probabilidad de uso de ECMO, por lo que se sugiere la implementación de protocolos de hipotermia para la EHI.¹³

A pesar de los riesgos, la HT tiene amplios beneficios. Sin embargo, la aplicación de la terapéutica en recién nacidos con EHI requiere de meses de entrenamiento por parte del equipo multidisciplinario.¹⁶ En ausencia de condiciones adecuadas, como ventilación y soporte hemodinámico, así como monitoreo constante de la temperatura en cada etapa, la HT ha mostrado resultados desfavorables y no se recomienda, ya que aumenta la mortalidad en estas condiciones.²⁶ Entre otros cuidados específicos, se destaca el control térmico rectal, observación de la piel y vigilancia del Electroencefalograma de Amplitud Integrada (aEEG), siendo esta la única forma de detectar actividad convulsiva precoz y cambios reversibles de la función cerebral.¹⁹ Algunos estudios indicaron que el aEEG puede confirmar la EHI dentro de las 6 horas posteriores a la asfixia.^{15,16}

En cuanto a la realización del tratamiento, una revisión sistemática menciona que no hay suficiente evidencia científica que asegure la modalidad más eficaz para la administración de la HT (cefálica o corporal total), puesto que ambas modalidades no han demostrado diferencias clínicas.²⁷ Por otra parte, existe evidencia de tratamientos que podrían ser coadyuvantes a la HT, destacando algunas moléculas endógenas como son la eritropoyetina, las células madre, cannabinoides, melatonina, estatina, topiramato; gas xenón, N-acetilcisteína, sin embargo, la evidencia aún no demuestra eficacia terapéutica en su aplicación, aunque existe mucho progreso, se requiere de más estudios para determinar su efectividad neuroprotectora.²¹

Conclusión

La hipotermia terapéutica tiene un impacto positivo en el tratamiento de la encefalopatía hipóxico-isquémica de moderada a grave, siendo una técnica segura y tomando en consideración alternativas que mejoran la neuroprotección, logra ser efectiva durante la fase latente, aumenta la sobrevida de la función neurológica, mejora el pronóstico del sistema nervioso, disminuye la incidencia de la discapacidad grave y la tasa de morbimortalidad neonatal.

Bibliografía

1. Diagnóstico, Tratamiento y Pronóstico de la Encefalopatía Hipóxico-Isquémica. Guía de Evidencias y Recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. CENETEC; 2017. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/IMSS-371-10/ER.pdf> [acceso: 15/09/2021].
2. Feria L, Rendón M, Martínez M, Méndez M, González H. Repercusión neurológica por cambios en el flujo sanguíneo cerebral en neonatos sometidos a cirugía cardiovascular. *Gac Med Mex.* 2020;156(2): 110-117. DOI: <http://dx.doi.org/10.24875/gmm.19005491>
3. Ministerio de Salud Pública. Encefalopatía hipóxica isquémica del recién nacido. Guía de Práctica Clínica (GPC). Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2019. Disponible en: https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2019/06/gpc_ehirn2019.pdf [acceso: 15/09/2021].
4. Ortiz E, Banderas A, Unigarro L, Santillan P. Oxigenación Y Flujo Sanguíneo Cerebral, Revisión Comprensiva De La Literatura. *Rev ecuat neurol.* 2018;27(1):80-89. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812018000100080 [acceso: 24/11/2021].
5. Sci-Hub: removing barriers in the way of science. *Sci-hub.se* (sitio web), 2021. Disponible en: <https://sci-hub.se/> [acceso: 02/10/2021].
6. DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud. *Bvsalud.org* (sitio web), 2021. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm> [acceso 02/10/2021].
7. FLC 3.0. *Lecturacritica.com* (sitio web), 2021. Disponible en: <http://www.lecturacritica.com/es/acceder-a-las-fichas.php> [acceso: 12/11/2021].
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74(9):790-9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
9. Whiting P, Savović J, Higgins JPT, Caldwell DM, Reeves BC, Shea B, et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J Clin Epidemiol.* 2016; 69:225-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.06.005>
10. Manterola Carlos, Asenjo-Lobos Claudla, Otzen Tamara. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev. chil. infectol.* 2014; 31(6): 705-718. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182014000600011>.
11. Gane B, Bhat V, Rao R, Nandhakumar S, Harichandrakumar K, Adhisivam B. Effect of therapeutic hypothermia on DNA damage and neurodevelopmental outcome among term neonates with perinatal asphyxia: a randomized controlled trial. *J Trop Pediatr.* 2014;60(2):134-140. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmt098>
12. Shankaran S, Laptook A, Pappas A, McDonald S, Das A, Tyson J, et al. Effect of depth and duration of cooling on death or disability at age 18 months among neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(1):57. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.7218>
13. Shankaran S, Laptook A, Pappas A, McDonald S, Das A, Tyson J, et al. Effect of depth and duration of cooling on deaths in the NICU among neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: a randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;312(24):2629-2639. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.16058>
14. Laptook A, Shankaran S, Tyson J, Munoz B, Bell E, Goldberg R, et al. Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(16):1550-1560. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/10.1001/jama.2017.14972> [acceso: 28/11/2021].
15. Jia W, Lei X, Dong W, Li Q. Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6-12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *BMC Pediatr.* 2018;18(1):1-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1013-2>
16. Leite P, Teixeira R, Silva G, Reis A, Araujo M. Hipotermia terapéutica em la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal: revisión integrativa. *Rev Enferm UERJ.* 2020;28: e42281. DOI: <http://dx.doi.org/10.12957/reuerj.2020.42281>

17. Zhang W, Lu M, Zhang C, Zhang R, Ou X, Zhou J, et al. Therapeutic hypothermia increases the risk of cardiac arrhythmia for perinatal hypoxic ischaemic encephalopathy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0173006. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173006>
18. Abate B, Bimerew M, Gebremichael B, Mengesha A, Kassaw M, Gebremeskel T, et al. Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *PLoS One*. 2021;16(2): e0247229. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0247229>
19. Maccioni A, Mena P. Hipomagnesemia en recién nacidos con encefalopatía hipóxica isquémica en hipotermia corporal total. *Rev Chil Pediatr*. 2020;91(1):116-21. DOI: <http://dx.doi.org/10.32641/rchped.v91i1.1264>
20. Aker K, Støen R, Eikenes L, Martinez-Biarge M, Nakken I, Håberg AK, et al. Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;105(4):405-11. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317311
21. Yang T, Li S. Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Int Med Res*. 2020;48(9):300060520943770. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0300060520943770>
22. Weng B, Yan C, Chen Y, Gong X, Cai C. Efficiency evaluation of neuroprotection for therapeutic hypothermia to neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Front Neurosci*. 2021; 15:668909. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2021.668909>
23. Lee CYZ, Chakranon P, Lee SWH. Comparative efficacy and safety of neuroprotective therapies for neonates with hypoxic ischemic encephalopathy: A network meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2019; 10:1221. DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2019.01221>
24. Jacobs S, Berg M, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003311. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003311.pub3>
25. Silveira RC, Procianny RS. Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(6 Suppl 1): S78-83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jped.2015.07.004>
26. Silvera Fernando, Gesuele Juan Pablo, Montes de Oca Rosana, Vidal Gabriela, Martínez Viviana, Lucas Leandro et al. Neuroprotección en pacientes con asfixia perinatal: Neuroprotection in patients with perinatal asphyxia. *Arch. Pediatr. Urug*. 2016; 87(3): 221-233. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000300004&lng=es [acceso: 13/11/2021].
27. Carmona M. Efecto neuroprotector de la hipotermia para la encefalopatía hipóxica-isquémica neonatal. España: Universidad de Almería; 2019. Disponible en: http://repositorio.ual.es/bitstream/handle/10835/7821/TFG_CARMONA%20HERNANDEZ,%20MAR.pdf?sequence=1 [acceso: 08/11/2021].
28. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Han S, Makrides M, McIntyre S, et al. Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Libr*. 2018;2018(6). DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd012409.pub2>

Anexo 1. Fuentes consultadas

Fuentes de información	Cadena de búsqueda	Localizados	Seleccionados	Diseño	Año	Idioma	Título del artículo
Bases de Datos							
CINAHL	"Hypoxic ischemic encephalopathy AND therapeutic hypothermia"	75	5	Ensayo aleatorio controlado	2014	Inglés	Effect of Therapeutic Hypothermia on DNA Damage and Neurodevelopmental Outcome among Term Neonates with Perinatal Asphyxia: A Randomized Controlled Trial. ¹¹
				Ensayo aleatorio controlado	2017	Inglés	Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy a Randomized Clinical Trial. ¹²
				Ensayo aleatorio controlado	2014	Inglés	Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy a Randomized Clinical Trial. ¹³
				Ensayo aleatorio controlado	2017	Inglés	Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of life on death or disability of newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: randomized clinical trial. ¹⁴
				Ensayo aleatorio controlado	2018	Inglés	Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. ¹⁵
CUIDEN	"Hypothermia AND Newborns"	8	1	Revisión sistemática	2020	Portugués	Hipotermia terapéutica na encefalopatia hipóxico-isquémica neonatal: revisão integrativa. ¹⁶
EPISTEMONIKOS	"Hypothermia AND Newborns"	13	1	Metaanálisis	2017	Inglés	La hipotermia terapéutica aumenta el riesgo de arritmia cardíaca para la encefalopatía hipóxica isquémica perinatal: un metaanálisis. ¹⁷
LILACS	"Hypothermia therapy"	27	1	Metaanálisis	2021	Inglés	Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. ¹⁸
	"Hypothermia AND Newborns"	33	1	Cohorte	2020	Español	Hipomagnesemia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica en hipotermia corporal total. ¹⁹
PUBMED	"Hypothermia therapy AND hypoxia"	38	3	Ensayo aleatorio controlado	2019	Inglés	Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomized controlled trial. ²⁰
				Ensayo aleatorio controlado	2020	Inglés	Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy. ²¹
				Ensayo aleatorio controlado	2021	Inglés	Efficiency Evaluation of Neuroprotection for Therapeutic Hypothermia to Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. ²²
	"Encefalopatía Hipóxico Isquémica"	33	1	Metaanálisis	2019	Inglés	Eficacia y seguridad comparativas de las terapias neuroprotectoras para recién nacidos con encefalopatía isquémica hipóxica: un metaanálisis en red. ²³
SCOPUS	Encefalopatía hipóxico isquémica	20	1	Revisión sistemática	2013	Inglés	Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. ²⁴
SCIENCIE DIRECT	Terapia hipotérmica selectiva	56	1	Revisión sistemática	2015	Inglés	Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. ²⁵
Revistas Electrónicas							
SCIELO	"Neuroprotección AND hipotermia"	3	1	Cohorte	2016	Español	Neuroprotección en paciente con asfisia perinatal. ²⁶
Buscadores							
GOOGLE ACADÉMICO	"Encefalopatía Hipóxico Isquémica"	43	1	Revisión sistemática	2019	Español	Efecto neuroprotector de la hipotermia para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. ²⁷
Metabuscadore							
LIBRERÍA COCHRANE	"Encefalopatía hipóxico isquémica"	22	1	Revisión sistemática	2018	Inglés	Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews (Review). ²⁸

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados de la revisión documental en diversas fuentes de información.

Anexo 2. Síntesis e interpretación de la evidencia

Artículo/Diseño	Gradación OXFORD	Grupo Intervención	Grupo Control	Resultados	Conclusiones
Effect of Therapeutic Hypothermia on DNA Damage and Neurodevelopmental Outcome among Term Neonates with Perinatal Asphyxia: A Randomized Controlled Trial. ^{11/} Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	60	60	"Este estudio mostró una reducción del 28,3% en la tasa combinada de muerte y retraso en el desarrollo a los 12 meses de edad, lo que es estadística y clínicamente significativo. El retraso en el desarrollo a los 12 meses para los bebés en el grupo de hipotermia (9,4%) fue significativamente menor ($p < 0,05$) que en el grupo de control (36%)." ¹¹	"Concluimos que la HT reduce el daño del ADN inducido por estrés oxidativo y mejora el resultado del desarrollo neurológico en bebés a término con asfisia perinatal. Podría ser un mecanismo importante por el cual TH funciona en HIE." ¹¹
Effect of Depth and Duration of Cooling on Death or Disability at Age 18 Months Among Neonates with Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. A Randomized Clinical Trial. ^{12/} Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	364	363	"Se demostró que ni el enfriamiento más prolongado ni el más profundo redujeron la mortalidad ni parecían ser neuroprotectores en los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave. Las tasas de muerte o discapacidad moderada o grave entre los lactantes asignados al azar al grupo de atención habitual (enfriamiento a 33,5 °C durante 72 horas) fue del 29 %; se observó una tasa de mortalidad más alta entre los bebés que se sometieron a enfriamiento de 32,0°C durante 120 horas en comparación con 72 horas, pero las tasas de discapacidad fueron más bajas." ¹²	"Entre los recién nacidos de al menos 36 semanas de edad gestacional con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o severa, enfriamiento para durante más de 72 horas, el enfriamiento a una profundidad inferior a 33,5 ° C, o ambos, no redujeron la muerte o la discapacidad a los 18 meses de edad. Sin embargo, la prueba puede tener poca potencia y se encontró una interacción entre un enfriamiento más prolongado y profundo. Estos resultados apoyan el régimen actual de enfriamiento durante 72 horas a 33,5 ° C." ¹²
Effect of Depth and Duration of Cooling on Deaths in the NICU Among Neonates with Hypoxic Ischemic Encephalopathy: A Randomized Clinical Trial. ^{13/} Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	364	363	"Las tasas de mortalidad de la UCIN para los grupos de enfriamiento más profundo o prolongado no fueron inferiores a las del grupo de atención habitual; los cocientes de riesgos y el límite superior de los IC del 95% superiores a 2 sugieren que un enfriamiento más profundo o prolongado puede estar asociado con un aumento de la mortalidad. La mayor duración del enfriamiento se asoció con más arritmia y anuria y estancia más prolongada en el hospital, mientras que el enfriamiento más profundo se asoció con un mayor uso de la terapia de óxido nítrico inhalado, ECMO, más días de oxígeno y una mayor incidencia de bradicardia." ¹³	"Entre los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica moderada o grave, el enfriamiento más prolongado, el enfriamiento más profundo o ambos en comparación con la hipotermia a 33,5 ° C durante 72 horas no redujo la muerte en la UCIN. Estos resultados tienen implicaciones para la atención del paciente y el diseño de ensayos futuros." ¹³
Effect of therapeutic hypothermia initiated after 6 hours of age on death or disability among newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy: A randomized clinical trial. ^{14/} Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	83	85	"Se conocía la muerte o discapacidad (moderada o grave) durante el seguimiento de 157 lactantes (93,5%) y se produjo en 19 de 78 (24,4%) del grupo de hipotermia y 22 de 79 (27,9%) del grupo sin refrigeración (diferencia absoluta, 3,5%; IC del 95%, -1% a 17 %). El análisis bayesiano con un anterior neutral indicó una probabilidad posterior del 76% de muerte o discapacidad reducida con un aRR posterior de 0,86 (intervalo creíble del 95%, 0,58-1,29). El aRR frecuente correspondiente fue 0,81 (IC 95%, 0,44-1,51). Además, se identificaron probabilidades del 73% y el 68% para la reducción de la muerte y de la discapacidad moderada-grave, respectivamente, bajo el anterior neutral. Las puntuaciones cognitivas de Bayley no difirieron, contribuyeron al grado de discapacidad dentro de cada grupo; un análisis bayesiano post-hoc (anterior neutral) indicó una probabilidad del 97% de puntuaciones más altas entre los lactantes con hipotermia. Un aRR post-hoc para la supervivencia de los lactantes con un resultado normal fue de 0,98 (intervalos creíbles del 95%, 0,76-1,26; neutral previo)." ¹⁴	"Entre los recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica, la hipotermia iniciada de 6 a 24 horas después del nacimiento en comparación con el no enfriamiento resultó en una probabilidad del 76% de cualquier reducción en la muerte o discapacidad, y una probabilidad del 64% de al menos un 2% menos de muerte o discapacidad en 18 a 22 meses. La hipotermia iniciada entre las 6 y las 24 horas posteriores al nacimiento puede resultar beneficiosa, pero existe incertidumbre sobre su eficacia." ¹⁴
Benefits of starting hypothermia treatment within 6 h vs. 6–12 h in newborns with moderate neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. ^{15/} Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	63	89	"Los grupos de hipotermia y control con tiempo de inicio de tratamiento <6 h en pacientes con EHI moderada y grave mostraron diferencias estadísticamente significativas en las puntuaciones de aEEG y niveles de NSE después de 3 días de tratamiento ($P < 0,05$). Cuando el tratamiento comenzó a las 6-12 h, las puntuaciones de aEEG y los niveles de NSE fueron significativamente diferentes después de 3 días solo en pacientes con EHI moderada ($P < 0,05$). La tasa de resonancia magnética normal fue mayor en el grupo de hipotermia en comparación con el grupo de control ($P < 0,01$). En el grupo de hipotermia, la tasa de resultados normales de	"En los recién nacidos con EHI moderada, ambas ventanas de tiempo (<6 h y 6-12 h) para iniciar el tratamiento con hipotermia mostraron efectos curativos. Los efectos del tratamiento fueron mejores cuando el tratamiento se inició temprano. Mientras tanto, los recién nacidos con EHI grave solo mostraron un efecto terapéutico para el tratamiento de hipotermia que comienza dentro de las 6 h. Se obtuvo buen pronóstico en recién nacidos con EHI leve, incluso sin tratamiento de hipotermia. Es necesario evaluar si los recién nacidos con EHI leve mostrarían problemas de desarrollo a largo plazo (como disfunción cognitiva) en el seguimiento a largo

				RM fue mayor en el subgrupo de <6 h (P < 0,01). La tasa de discapacidad grave a los 18 meses y la tasa de muerte neonatal fueron menores en el grupo de hipotermia en comparación con el grupo de control (ambos P < 0,01). ¹⁵	plazo. ¹⁵
Hipotermia terapéutica na encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal: revisão integrativa. ^{16/} Revisión sistemática.	1a A OXFORD	559	Sin inf.*	"La HT es una estrategia clínicamente viable para minimizar el daño cerebral y la mortalidad en recién nacidos después de asfisia aguda que evolucionan con EHI moderada a grave. Se recomienda realizar el HT utilizando equipo adecuado con el uso de manta térmica y/o chaleco adecuado para clientes neonatales." ¹⁶	"Se concluye que, a pesar de los riesgos, la HT tiene beneficios sustanciales. Sin embargo, la aplicación segura del protocolo de hipotermia terapéutica en recién nacidos con EHI requiere meses de entrenamiento por parte del equipo multidisciplinario, con énfasis en la comprensión de la afectación multististémica que implica la asfisia perinatal, asociada a las potenciales complicaciones inherentes a esta modalidad de tratamiento." ¹⁶
La hipotermia terapéutica aumenta el riesgo de arritmia cardíaca para la encefalopatía hipóxica isquémica perinatal: un metaanálisis. ^{17/} Metaanálisis.	1a A OXFORD	909	Sin inf.*	"Se demostró que la hipotermia moderada reduce el metabolismo cerebral y alivia la lesión cerebral y, por lo tanto, desempeña un papel protector en la encefalopatía o lesión cerebral. Sin embargo, en la clínica, la arritmia cardíaca inducida por hipotermia terapéutica en lactantes con EHI puede subestimarse debido a su baja morbilidad. Se identificaron siete ensayos que incluyeron 1322 lactantes con EHI, y estos ensayos contenían información acerca de la arritmia cardíaca durante la intervención. La HT aumentó significativamente la tasa de arritmia cardíaca (cociente de riesgos 2,42, intervalo de confianza del 95%: 1,23 a 4,76, p= 0,01; diferencia de riesgos 0,02, IC del 95%: 0,01 a 0,04) durante la intervención." ¹⁷	"En lactantes con EHI, la hipotermia terapéutica aumenta el riesgo de arritmia cardíaca durante la intervención o en el hospital." ¹⁷
Effects of therapeutic hypothermia on death among asphyxiated neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials. ^{18/} Metaanálisis.	1a A OXFORD	1832	1760	"La hipotermia terapéutica, tanto el enfriamiento selectivo de la cabeza como los métodos de enfriamiento de todo el cuerpo, son efectivos para reducir el riesgo de muerte en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica de moderada a grave. Se encontró que el riesgo relativo combinado de mortalidad entre los recién nacidos asfixiados al nacer que recibieron terapia de enfriamiento fue casi un 26% más bajo en comparación con los que no recibieron terapia de enfriamiento. La disminución del metabolismo cerebral, la antagonización de los receptores NMDA y la supresión de los neurotransmisores excitotóxicos son estrategias de intervención fundamentales para revertir el daño cerebral/tratar la EHI en los recién nacidos asfixiados." ¹⁸	"La hipotermia terapéutica reduce el riesgo de muerte en recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica de moderada a grave. Tanto el método de enfriamiento selectivo de la cabeza como el de todo el cuerpo son igualmente efectivos. La terapia de enfriamiento se puede aplicar mediante el uso de dispositivos de enfriamiento servocontrolados de bajo costo / dispositivos de baja tecnología como paquetes de hielo, paquetes de gel frío, ventiladores de enfriamiento, mantas de enfriamiento, botellas de agua y otros. Por lo tanto, Los profesionales de la salud deben considerar ofrecer hipotermia terapéutica como parte de la atención clínica de rutina a los recién nacidos con EHI, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, después de explorar los problemas de seguridad con el cumplimiento de las infraestructuras de las instalaciones de atención neonatal y los recursos adecuados para ofrecer cuidados múltiples." ¹⁸
Hipomagnesemia en recién nacidos con encefalopatía hipóxico isquémica en hipotermia corporal total. ^{19/} Cohorte.	2b B OXFORD	16	N/A*	"Se observó hipomagnesemia ≤ 1,8 mg/dl en 13 de 16 casos (81,3%), en su mayoría en las primeras 60 h de vida y en un caso se presentó entre las 72-96 h. Los resultados coinciden con la literatura en la frecuencia de hipomagnesemia, donde se describe una frecuencia de hipomagnesemia (<1,6-1,85 mg/dl) de un 80-89% en pacientes con EHI especialmente en Hipotermia." ¹⁹	"Hipomagnesemia e hipocalcemia son frecuentes en RN con EHI en hipotermia corporal total. El control de los niveles séricos de magnesio permite establecer frecuencia de hipomagnesemia en pacientes con EHI en hipotermia y su corrección a niveles fisiológicos. En la literatura existen estudios que muestran mejoría en resultados neurológicos a corto plazo con el uso de sulfato de magnesio en RN con EHI en hipotermia, pero faltan estudios sobre el efecto a largo plazo, por lo que aún no hay consenso en el uso de aportes farmacológicos en este tipo de pacientes. A pesar de lo último, existe una alerta sobre la importancia del magnesio, de su medición y corrección en estos pacientes." ¹⁹
Therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic-ischaemic encephalopathy in India (THIN study): a randomized controlled trial. ^{20/} Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	25	25	"No hubo diferencias significativas en los eventos adversos mayores o complicaciones posnatales entre los grupos y ningún evento adverso potencialmente mortal en el grupo de HT. De acuerdo con nuestros resultados, el dispositivo de enfriamiento basado en PCM recientemente ha demostrado ser factible y seguro cuando se usa en 11 UCIN terciarias en la India." ²⁰	"La HT redujo la lesión cerebral detectada en todos los biomarcadores de resonancia magnética en bebés con EHI moderada ingresados en una UCIN en la India y respalda que la HT es factible y neuroprotectora en este entorno. Las investigaciones futuras deberían centrarse en encontrar el tratamiento de apoyo óptimo durante la HT. Esto es de particular importancia en los países de ingresos bajos y medianos donde la carga de morbilidad es mayor." ²⁰
Efficacy of different treatment times of mild cerebral hypothermia on oxidative factors and	1b A	92	30	"A los 3, 7 y 10 días después del tratamiento, las puntuaciones NBNA fueron significativamente más altas en el grupo de 72 horas con hipotermia leve	"Nuestro estudio muestra que la hipotermia leve reduce el estrés oxidativo y los niveles de NSE, y mejora el comportamiento neurológico y el desarrollo

neuroprotective effects in neonatal patients with moderate/severe hypoxic-ischemic encephalopathy. ²¹ Ensayo aleatorio controlado.	OXFORD			que en los otros grupos (todos $P < 0,05$). Además, el grupo de tratamiento de apoyo tuvo puntajes NBNA significativamente más bajos que los de los grupos de hipotermia y el grupo de control (todos $P < 0,05$). Las puntuaciones MDI y PDI Bayley fueron significativamente más altas en el grupo de hipotermia leve de 72 horas que en los otros grupos (todos $P < 0,05$). Estas puntuaciones fueron significativamente más bajas en el grupo de tratamiento de apoyo que en los grupos de hipotermia y el grupo control ($P < 0,05$). Estos resultados indican que el tratamiento con hipotermia mejora el comportamiento neurológico y es beneficioso para el desarrollo de los recién nacidos, y que el tratamiento de 72 horas de hipotermia es el de mayor eficacia. ²¹	en recién nacidos con EHI moderada / grave. Estos resultados proporcionan más evidencia clínica y una nueva perspectiva para las aplicaciones de la hipotermia leve en el tratamiento de la EHI. ²¹
Efficiency Evaluation of Neuroprotection for Therapeutic Hypothermia to Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. ²² Ensayo aleatorio controlado.	1b A OXFORD	36	25	"No hubo diferencia estadísticamente significativa en el registro de aEEG entre el grupo de hipotermia terapéutica y el grupo de terapia convencional antes del tratamiento [voltaje máximo (μV): $(18,6 \pm 2,5)$ vs. $(22,4 \pm 3,1)$, voltaje mínimo (μV): $(6,5 \pm 1,9)$ frente a $(8,2 \pm 2,6)$]. Sin embargo, hubo diferencias significativas en el registro de aEEG después de 72 h de tratamiento [voltaje máximo (μV): $(30,6 \pm 2,8)$ vs $(24,1 \pm 3,2)$, voltaje mínimo (μV): $(13,3 \pm 2,2)$ vs $(9,7 \pm 3,4)$, $t = 6.376, 4.257, p < 0.05$]. La puntuación NBNA de los lactantes tratados con hipotermia terapéutica aumentó significativamente en comparación con los lactantes del grupo de terapia convencional $(39,1 \pm 1,6)$ frente a $(34,2 \pm 2,1)$. El resultado del desarrollo neuroconductual se evaluó y siguió hasta los 18 meses de edad mediante el estándar BSID II. El MDI en los dos grupos fue $96,5 \pm 13,1$ frente a $85,2 \pm 10,7$ respectivamente. El PDI en los dos grupos fue $98,4 \pm 15,7$ frente a $86,3 \pm 14,2$, respectivamente. Como puede verse en los resultados anteriores, el MDI y el PDI de los bebés en el grupo de hipotermia terapéutica fueron significativamente más altos que los del grupo de terapia convencional (Tabla 4). Además, la discapacidad grave [2 (5,56 %) frente a 6 (24,0 %)] y los casos de muerte [0 (0,0 %) frente a 4 (16,0 %)] en el grupo de hipotermia terapéutica disminuyeron significativamente en comparación con los lactantes en la terapia convencional. grupo. ²²	"En conclusión, nuestro estudio demostró que la hipotermia terapéutica con un monitor aEEG es eficaz y segura para los recién nacidos con EHI de moderada a grave, y podría mejorar significativamente el pronóstico según el BSID II. ²²
Eficacia y seguridad comparativas de las terapias neuroprotectoras para recién nacidos con encefalopatía isquémica hipóxica: un metaanálisis en red. ²³ Metaanálisis.	1a A OXFORD	2313	Sin inf.*	"El análisis agrupado de los estudios sugiere que la hipotermia de todo el cuerpo (0,74; 0,59–0,92, I ² = 0%) fue efectiva para reducir el riesgo de mortalidad y retraso en el desarrollo neurológico a los 18 meses. ²³	"En resumen, los resultados de nuestro análisis generalmente respaldan las pautas actuales que usan hipotermia para recién nacidos con EHI, independientemente del entorno. Nuestros hallazgos respaldan aún más la hipotermia de cuerpo entero como primera línea, debido a su facilidad de uso, mejorando la mortalidad y los resultados del desarrollo neurológico. Sin embargo, se necesita más investigación para determinar si el uso de terapias adyuvantes adicionales podría mejorar aún más los resultados de la EHI. ²³
Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. ²⁴ Revisión sistemática.	1a A OXFORD	1505	Sin inf.*	"Once ECA demuestran una reducción en el resultado compuesto de mortalidad o discapacidad del neurodesarrollo a los 18 a 24 meses de edad asociada con la hipotermia (reducción del riesgo relativo típico del 25%, reducción del riesgo absoluto del 15% y NNTB de incluso). Para prevenir una muerte o una discapacidad grave, hasta 10 bebés o tan solo cinco bebés necesitarían ser tratados. Esta reducción en muerte o discapacidad mayor sigue siendo significativa en el análisis de subgrupos para la encefalopatía grave (NNTB 7, hasta 17 bebés o tan solo 4 lactantes) y para la encefalopatía moderada (NNTB 6, hasta 11 bebés o tan solo 4 bebés). Por lo tanto, el enfriamiento reduce la mortalidad y, si un bebé sobrevive, también disminuye la probabilidad de que el bebé sufra una discapacidad importante. ²⁴	"Hay pruebas de los 11 ensayos controlados aleatorios incluidos en esta revisión sistemática (N = 1505 lactantes) de que la hipotermia terapéutica es beneficiosa en los recién nacidos a término y prematuros tardíos con encefalopatía isquémica hipóxica. El enfriamiento reduce la mortalidad sin aumentar la discapacidad importante en los supervivientes. Los beneficios del enfriamiento sobre la supervivencia y el desarrollo neurológico superan los efectos adversos a corto plazo. Se debe instaurar hipotermia en recién nacidos a término y prematuros tardíos con encefalopatía isquémica hipóxica moderada a grave si se identifica antes de las seis horas de vida. ²⁴
Hypothermia therapy for newborns with hypoxic ischemic encephalopathy. ²⁵ Revisión	1a A	443	447	"La hipotermia ha sido efectiva en la reducción secuelas neurológicas, particularmente en recién nacidos con EHI moderada, y en la mejora del	"La hipotermia terapéutica reduce significativamente la morbilidad y la mortalidad de muchos recién nacidos asfixiados. Sin embargo, algunos todavía

sistemática.	OXFORD			pronóstico a largo plazo de los recién nacidos con EHI. Estudios de metaanálisis han demostrado que el uso de hipotermia terapéutica disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico sobre el neurodesarrollo de los lactantes con EHI. ²⁵	mueren o sobreviven con secuelas en diferentes niveles en seguimiento ambulatorio, demostrando la necesidad de asociación con otras estrategias neuroprotectoras, la seguridad y efectividad de protocolos realizados en centros de referencia debe evaluarse continuamente. En esta revisión, la evidencia es siempre que apoye el beneficio de la hipotermia terapéutica en lactantes con encefalopatía moderada. Una meta futura encontrará formas de mejorar la eficacia de la terapia. ²⁵
Neuroprotección en paciente con asfixia perinatal. ^{26/} Cohorte.	2b B OXFORD	20	N/A*	"El enfriamiento activo se inició con una mediana de 60 minutos, y el objetivo de 33,5°C se alcanzó con una mediana de 2 horas. Se observó hiperoxia e hipocapnia en la asistencia inicial y acidosis metabólica, hiponatremia e hiperglicemia durante el período de mantenimiento, así como sobrediagnóstico de crisis convulsivas. Los trastornos de la coagulación fueron los efectos adversos más graves." ²⁶	"El tratamiento de los pacientes con asfixia perinatal y EHI moderada a severa requiere de un enfoque global de los cuidados que se inicia en la sala de partos y se continúa en la sala de cuidados intensivos. La implementación de un protocolo de cuidados permite la introducción de hipotermia controlada de manera segura, como estrategia para reducir la mortalidad, colocándola en los niveles observados para los países de altos ingresos. Este trabajo en particular pone en evidencia los déficits en la asistencia inicial, con hipocapnia e hiperoxia en un número importante de pacientes, determinando la necesidad de mejorar estos aspectos como pasos imprescindibles en la calidad asistencial. Muestra además la necesidad de un estricto control del metabolismo ácido-base, del sodio y del metabolismo glucídico, siendo la alteración de los sistemas de hemostasis y trombosis los efectos adversos más graves a controlar." ²⁶
Efecto neuroprotector de la hipotermia para la encefalopatía hipóxico-isquémica neonatal. ^{27/} Revisión sistemática.	1a A OXFORD	1329	1289	"Se observó que la hipotermia realizada en el cuerpo completo del bebé a 33-34°C durante 72 horas redujo la combinación de mortalidad y discapacidad neurológica, el retraso en el desarrollo y aumentó la supervivencia sin discapacidad neurológica. Sin embargo, su realización exclusivamente a nivel cefálico, o con una profundidad y duración mayor no demostró tener mayores beneficios." ²⁷	"Tras la realización de esta revisión, se ha podido comprobar que la técnica de hipotermia en bebés que nacen con EHI puede tener beneficios como son la reducción de la mortalidad o discapacidad, reducción del retraso en el desarrollo o aumento de supervivientes sin discapacidad neurológica, pero su efectividad es incierta aún en cuanto a la lesión cerebral. En cuanto a la realización de la intervención, no hay evidencias científicas que aseguren la modalidad más eficaz de administración, pues los resultados de la aplicación de la técnica solamente en la cabeza o en todo el cuerpo no han mostrado diferencias. Por otra parte, realizar la técnica de forma más profunda (enfriamiento a menos de 33°C) o más prolongada (durante más de 72 horas) no asegura unos mejores resultados. Pero también hay pocos artículos que así lo muestren." ²⁷
Neonatal interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane Systematic Reviews (Review). ^{28/} Revisión sistemática.	1a A OXFORD	1505	Sin inf.*	"Evidencia de alta calidad mostró una reducción de la parálisis cerebral entre los supervivientes evaluados a los 18 a 24 meses después de la hipotermia terapéutica versus atención estándar para los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica (cociente de riesgos [RR] 0,66; intervalo de confianza [IC] del 95%). (0,54 a 0,82; siete ensayos; 881 niños). El análisis de subgrupos basado en el método de enfriamiento (p. ej., enfriamiento selectivo de la cabeza con hipotermia leve, enfriamiento de todo el cuerpo) no mostró diferencias claras entre los subgrupos (Chi ² = 0,01, df = 1 (P = 0,93), I ² = 0,0%). Evidencia de alta calidad mostró reducciones en la muerte o discapacidad grave entre los supervivientes evaluados a los 18 a 24 meses (RR 0,75; IC del 95%: 0,68 a 0,83; ocho ensayos; 1344 niños), discapacidad grave del desarrollo neurológico a los 18 a 24 meses (RR 0,77, IC del 95 %: 0,63 a 0,94; ocho ensayos; 1344 niños), discapacidad importante del desarrollo neurológico entre los supervivientes evaluados entre los 18 y los 24 meses (RR 0,67, IC del 95 %: 0,55 a 0,80; ocho ensayos; 917 niños) y retraso neuromotor entre los supervivientes evaluado a los 18 a 24 meses (RR 0,75, IC del 95 %: 0,59 a 0,94; seis ensayos; 657 niños). ²⁸	"La evidencia de alta calidad muestra que la hipotermia terapéutica versus la atención estándar para los recién nacidos con encefalopatía hipóxico-isquémica puede reducir la parálisis cerebral." ²⁸

*N/A: No Aplica, Sin inf.: Sin información.

Fuente: Elaboración propia a partir de los resultados de la síntesis de evidencia y grados de recomendación con base a la escala OXFORD.¹⁰